

RÉFÉRENCES

1. Trystram D, Jarlier V. Collégiale de bactériologie-virologie-hygiène. Enquête BMR AP-HP 2008. Bactéries multirésistantes à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Données 2008. Évolution 1993-2008. <http://www.onerba.org/spip.php?article47>
2. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2010. <http://www.cclinparisnord.org/BMR/BMR.html#rapp>
3. Lamy B, Laurent F, Gallon O, et al. ; The Collège de Bactériologie Virologie Hygiène (ColBVH) Study Group. Antibacterial resistance, genes encoding toxins and genetic background among *Staphylococcus aureus* isolated from community-acquired skin and soft tissue infections in France: a national prospective survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:1279-84.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Proportion of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in participating countries in 2009 and 2010. http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/table_reports.aspx
5. Varon E, Janoir C, Gutmann L. Centre national de référence des pneumocoques. Rapport d'activité 2008. Épidémiologie 2007. http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapports_pneumocoques2008.pdf
6. Poyart C, Bouvet A, Bingen E, Trieu-Cuot P. Rapport d'activité 2007-2010. Centre national de référence des streptocoques. <https://cnr-strep.fr>
7. Bourdon N. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. J Anti-infectieux 2011;13;2-11.
8. Leclercq R, Coignard B, pour le groupe d'expertise Entérocoques résistants aux glycopeptides. Les entérocoques résistants aux glycopeptides : situation en France en 2005. BEH 2006;13:85-7.
9. Lucet JC, Andreumont A, Coignard B. Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) : situation épidémiologique, mesures de contrôle actuelles et enjeux à venir. BEH 2008;41-42:386-90.
10. Susceptibility of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolates to aminopenicillins, high level of gentamicin and vancomycin in participating countries in 2010. http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/table_reports.aspx
11. Susceptibility of *Escherichia coli* isolates to aminopenicillins, to 3rd generation cephalosporins and to fluoroquinolones in France in 2002-2010. http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/table_reports.aspx
12. Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol 2006;9:466-75.
13. Hawkey PM. Prevalence and clonality of extended-spectrum beta-lactamases in Asia. Clin Microbiol Infect 2008;14:159-65.
14. Vachée A, pour l'ONERBA. Évolution de la résistance aux antibiotiques au sein de l'espèce *E. coli*. Journées nationales d'infectiologie. Montpellier 10 juin 2010. <http://www.onerba.org/spip.php?article88>
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Susceptibility of *Escherichia coli* isolates to 3rd generation cephalosporins and to fluoroquinolones in Europe in 2010. http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/table_reports.aspx
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates to 3rd generation cephalosporins and to fluoroquinolones in Europe in 2010. http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/table_reports.aspx
17. Nordmann P. Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif. Med Sci (Paris) 2010;26:950-9.

LA COURSE ENTRE ÉMERGENCE DES RÉSISTANCES ET DÉCOUVERTE DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES EST EN TRAIN DE S'ARRÊTER

Comment expliquer la résistance aux antibiotiques ?

Paul-Louis Woerther*, Antoine Andreumont**

* Laboratoire de microbiologie, institut Gustave-Roussy, CLCC, 94800 Villejuif, France. ** Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris-Cité, laboratoire de bactériologie, EA3964, hôpital Bichat-Claude-Bernard, AP-HP, 75018 Paris, France. paul-louis.woerther@igr.fr; antoine.andreumont@bch.aphp.fr

En pratique, la résistance des bactéries aux antibiotiques se traduit par l'impossibilité de soigner un patient pour une infection à l'aide d'un traitement habituellement considéré comme actif sur la bactérie en cause. L'avènement de l'utilisation des antibiotiques au xx^e siècle a marqué une véritable révolution dans l'histoire de la médecine, améliorant considérablement le pronostic vital de nombreux patients souffrant de maladies infectieuses. Le

succès du traitement des infections bactériennes par les antibiotiques a cependant toujours été soumis au risque d'échec lié (entre autres) à la résistance des bactéries. Le choix de l'antibiothérapie doit donc être précisément adapté à la bactérie identifiée comme responsable de l'infection chez un patient donné. La résistance à un antibiotique est « naturelle » quand elle est présente chez toutes les bactéries d'une espèce avant exposition aux antibio-

tiques. Elle est « acquise » lorsqu'elle est apparue au cours du temps et ne touche pas toutes les souches d'une espèce.

Au laboratoire, l'antibiogramme rend compte de la résistance des bactéries aux antibiotiques. Ses résultats bruts, qui reflètent les capacités d'une souche à croître en présence de concentrations variables d'antibiotiques, sont ensuite interprétés par les microbiologistes selon les recommandations établies annuellement par le Comité français de l'antibio-

gramme, puis rendus aux praticiens « sensible », « intermédiaire » ou « résistante ». Ces trois catégories correspondent aux probabilités du succès thérapeutique associé aux médicaments testés. Globalement, le taux de bactéries sensibles aux antibiotiques diminue d'année en année (p. ex. le pourcentage d'*E. coli* sensibles à l'amoxicilline diminue de 1 % par an en moyenne en France). Cette tendance s'observe pour la grande majorité des antibiotiques (fig. 1).

L'absence de nouveaux antibiotiques rend préoccupante l'augmentation de la résistance

Que l'exposition aux antibiotiques favorise l'émergence et la multiplication de bactéries résistantes n'est pas nouveau. Lors des premières années d'utilisation de la pénicilline G, tous les staphylocoques dorés y étaient sensibles. Après quelques années seulement, une très grande majorité d'entre eux étaient devenus résistants. Si l'émergence et la dissémination de la résistance des staphylocoques dorés à la pénicilline G sont restées sans conséquences cliniques, c'est grâce à la découverte, entre-temps de nouvelles molécules actives sur les souches résistantes. Cette course entre émergence de la résistance et découverte de nouveaux antibiotiques, qui a longtemps prévalu,¹ est pourtant sur le point de s'arrêter (fig. 2). Alors que la résistance n'a cessé d'évoluer, le développement de nouveaux antibiotiques par l'industrie se tarit progressivement (fig. 3). Dans les services hospitaliers les plus exposés comme les services de réanimation, cette situation devient parfois critique et peut exiger le recours à d'anciens antibiotiques, comme la colimycine que la toxicité rénale avait écarté des prescriptions il y a une trentaine d'années. Si la situation s'aggrave encore, la résistance aux antibiotiques, en se généralisant, pourrait devenir un problème mondial de santé publique aux conséquences imprévisibles, touchant tous les secteurs d'activité médicale en ville comme à l'hôpital.

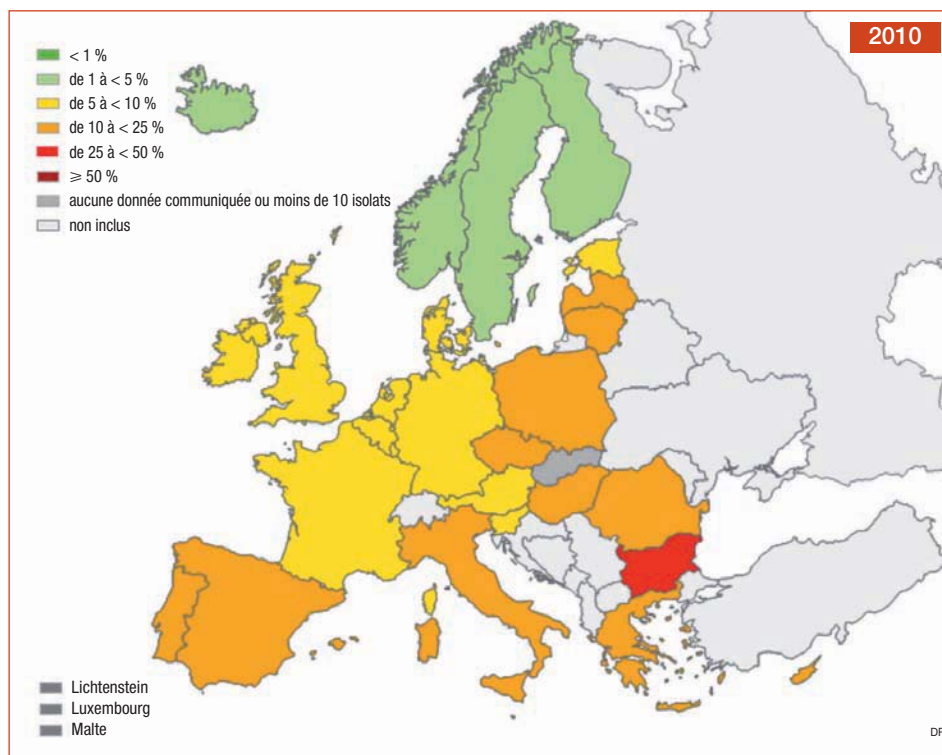
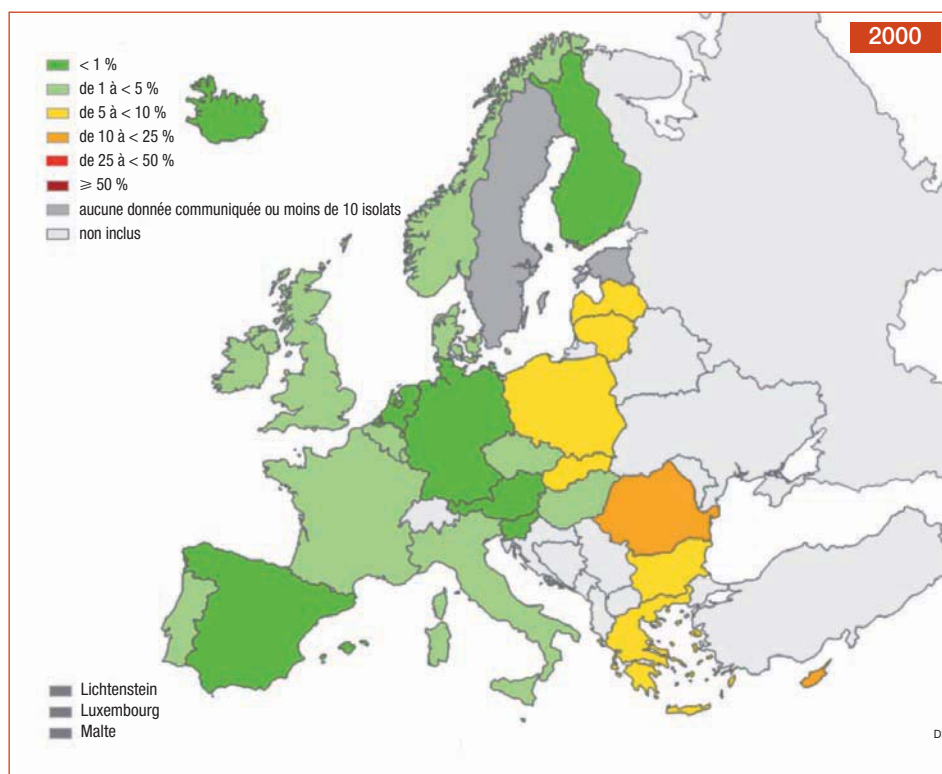


FIGURE 1 Prévalence des souches de *E. coli* isolées d'hémocultures résistantes ou intermédiaires aux céphalosporines de troisième génération en 2000 et 2010, selon le réseau de surveillance EARS (<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>).

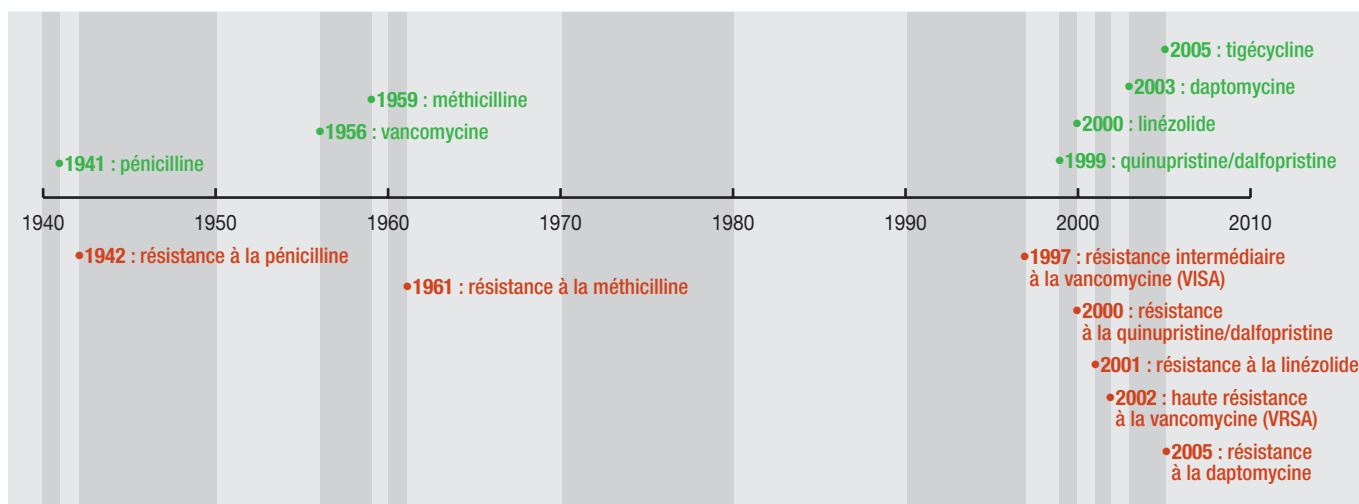


FIGURE 2 Dates de mise sur le marché des principaux antibiotiques anti-staphylococciques et isolement des premières souches résistantes (d'après la réf. 1).

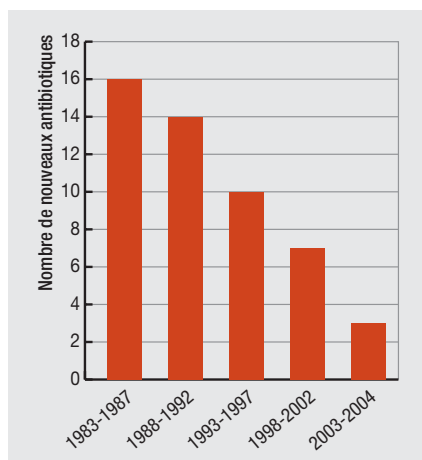


FIGURE 3 Nombre total de nouveaux antibiotiques autorisés à la mise sur le marché par intervalles de 5 ans (d'après *Bad Bugs, No Drugs*, IDSA, juillet 2004).

Comment émerge la résistance ?

La résistance acquise des bactéries aux antibiotiques est peut-être la meilleure illustration que l'on puisse donner en médecine de la théorie darwinienne de l'évolution des espèces. Cette théorie, qui veut que seuls les individus les plus aptes à résister à leur environnement (et à ses modifications) soient appelés à survivre et à se reproduire, semble en effet s'appliquer en tous points à notre question.

Depuis leur apparition sur Terre il y a des milliards d'années, des stratégies complexes élaborées par les bactéries leur ont permis de s'adapter continuellement aux environnements les plus divers et les plus changeants. Cette extraordinaire plasticité, permise essentiellement par l'échange de matériel génétique entre les espèces et la production de mutations conférant un avantage sélectif, leur a permis de conquérir la quasi-totalité des espaces existants et de survivre à de nombreux changements.

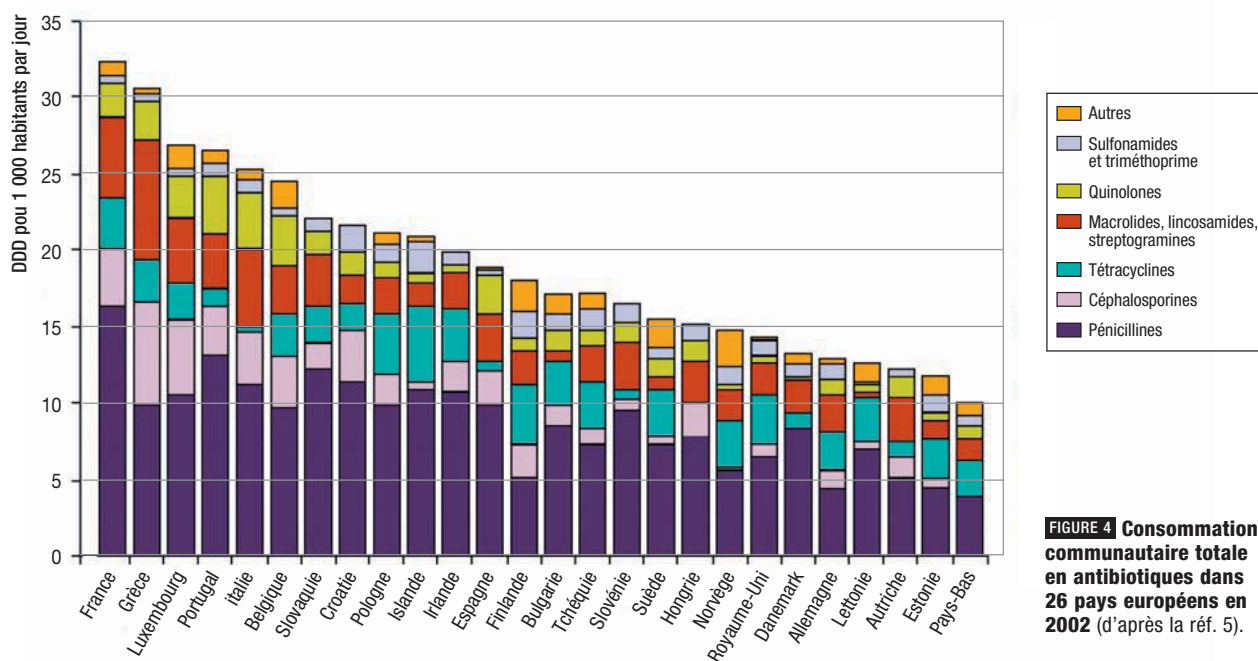
La flore humaine : un immense réservoir de gènes de résistance

Ainsi, l'utilisation à grande échelle des antibiotiques au milieu du xx^e siècle, qui s'est accompagnée de l'introduction de grandes quantités d'antibiotiques dans les environnements – on estime que plusieurs millions de tonnes d'antibiotiques ont été utilisées depuis 1945 – n'a pas fait exception à cette règle. Il était d'ailleurs aisé pour les bactéries de résister aux antibiotiques, puisque ces derniers trouvent pour la plupart leur origine dans le monde microbien (où leur fonction naturelle fait d'ailleurs débat). Ainsi, les gènes de résistance qui permettent aux bactéries de dégrader ou d'inactiver les antibiotiques sont le résultat d'une évolution

aussi ancienne que les antibiotiques eux-mêmes. L'extraordinaire abondance et la grande variété des gènes codant des mécanismes de résistance aux antibiotiques élaborés par les bactéries ont été mises en évidence à plusieurs reprises dans les communautés bactériennes de l'environnement et les flores commensales. Récemment, des approches de génétique fonctionnelle ont permis de mettre en évidence l'immense réservoir de gènes de résistance que constituait la flore digestive humaine.² De très nombreux gènes de résistance aux antibiotiques utilisés de nos jours ont également pu être mis en évidence au sein d'échantillons de pergélisol datant de 30 000 ans,³ témoignant clairement du caractère constitutif du monde bactérien de cet arsenal utilisé dans la lutte contre les antibiotiques.

La très grande plasticité du génome bactérien

À cette disponibilité de nombreux gènes de résistance au sein des flores il faut ajouter la très grande plasticité des génomes bactériens qui échangent entre eux et en permanence de grandes quantités de matériel génétique. L'exposition de la flore digestive (humaine ou animale) aux antibiotiques va se produire lors de chaque traitement, quelle que soit



la raison de la prescription. Cette exposition constitue une pression de sélection ne permettant qu'aux bactéries naturellement résistantes et à celles qui auront été capables d'acquérir un ou plusieurs mécanismes de résistance de survivre et se multiplier. La capacité de se multiplier malgré le coût énergétique associé au caractère résistant (appelé *fitness*) déterminera par la suite le maintien ou non du mécanisme de résistance dans la bactérie, et donc son potentiel de dissémination. Pour assurer sa stabilité au sein d'une espèce bactérienne, un nouveau mécanisme de résistance doit donc conférer un avantage sélectif supérieur au coût énergétique induit par son acquisition. C'est ce qui s'est produit historiquement pour de nombreux antibiotiques.⁴

Comment dissémine la résistance ?

Outre les capacités intrinsèques de la bactérie résistante à survivre dans un environnement donné, il existe de nombreux facteurs susceptibles d'influencer le succès de sa diffusion.

Parmi eux, la quantité d'antibiotiques

présente dans l'environnement est probablement le facteur prépondérant. Cela se traduit en pratique médicale par l'augmentation de la prévalence de portage au sein des flores commensales (pharyngée ou intestinale p. ex.) de bactéries résistantes chez les sujets fortement exposés aux antibiotiques, comme l'est la population française, l'une des plus fortes consommatrices d'antibiotiques en Europe (fig. 4).⁵ À l'inverse, les campagnes de maîtrise de l'utilisation des antibiotiques ont démontré qu'elles pouvaient faire baisser la résistance. Au sein d'un hôpital, la restriction de l'utilisation des fluoroquinolones a permis de faire diminuer l'incidence des *S. aureus* multi-résistants.⁶ Ainsi, il apparaît aujourd'hui indispensable que la prescription des antibiotiques tienne non seulement compte du bénéfice attendu chez l'individu traité mais aussi des éventuels effets secondaires sur la dissémination de la résistance aux antibiotiques au sein de la collectivité. L'émergence de la résistance au cours des traitements peut aujourd'hui être considérée comme un véritable effet secondaire de l'antibiothérapie.

Le risque lié aux industries de l'agroalimentaire et de l'élevage

Pour autant, il ne faudrait pas oublier que la majorité des antibiotiques produits sont consommés dans l'industrie agroalimentaire et l'élevage. Dans ces secteurs, leur consommation (soumise au rendement économique) est encore plus massive qu'en médecine humaine (1 191 tonnes pour l'année 2008 en France, d'après les données de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Elle aboutit à des taux très élevés de bactéries résistantes chez les animaux d'élevage, particulièrement les poulets⁷ et les porcs. Cette situation représente non seulement un risque pour les individus qui travaillent dans ces domaines d'activité, car les bactéries résistantes des animaux se transmettent facilement aux personnes qui sont à leur contact immédiat,⁸ mais également pour l'ensemble des consommateurs alors exposés à des produits alimentaires potentiellement contaminés.⁹ Une utilisation beaucoup mieux raisonnée des antibiotiques en élevage est indispensable à la maîtrise de la

résistance chez les bactéries humaines. Les antibiotiques sont d'abord destinés à soigner les humains malades. Les autres utilisations, pour importantes économiquement qu'elles soient, devraient être considérées comme secondaires. L'Organisation mondiale de la santé tente actuellement d'imposer une liste d'antibiotiques « critiques » pour la médecine et qui devraient être interdits en élevage.

L'hygiène, lorsqu'elle est insuffisante, est aussi un facteur très important de diffusion de la résistance, à l'hôpital comme en ville. Les mesures d'hygiène demeurent donc, comme depuis toujours dans l'histoire de la transmission de maladies infectieuses, des armes essentielles dans la lutte contre la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques. Cela est vrai à l'hôpital avec l'isolement des patients porteurs de bactéries multirésistantes ou le traitement des effluents hospitaliers, mais cela l'est aussi dans la communauté, avec l'implémentation de mesures simples comme le lavage des mains, l'habitat salubre et la gestion des eaux usées.

D'autres facteurs, tels que le réservoir constitué par les animaux de compagnie¹⁰ mais aussi sauvages¹¹ ou l'intensification des voyages intercontinentaux liés au tourisme, médical ou non,¹² favorisent également la circulation des bactéries résistantes dans le monde.

Alors que se tarit progressivement le développement de nouvelles molécules antibiotiques qui permettait jusqu'à maintenant de faire face à la montée des résistances,¹³ nous risquons d'aboutir à une certaine incapacité à soigner efficacement les infections bactériennes.

Conclusion

L'avènement des molécules « miracles » que sont les antibiotiques et les succès médicaux qui ont découlé de leur utilisation nous ont fait oublier jusqu'au début des années 1990 les lois qui gouvernent l'évolution et les capacités de dissémination des bactéries. Depuis, le fort ralentissement du développement et de la commercialisation de nouveaux antibiotiques a permis aux bactéries de rattraper le retard qu'elles avaient pris durant cette période. De nos jours, la généralisation des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)¹⁴ et l'émergence des carbapénémases chez les entérobactéries¹⁵ sont particulièrement inquiétantes, car elles compromettent l'efficacité des derniers antibiotiques disponibles contre cette famille de bactéries. De plus, la diffusion communautaire de ces bactéries (inédite pour les bactéries multirésistantes, qui étaient considérées comme nosocomiales jusqu'au début des années 2000) rend les tentatives de contrôle particulièrement

difficiles et soumettent à un risque d'infection (urinaires p. ex.) l'ensemble de la population. Les praticiens doivent désormais se souvenir que c'est chaque prescription qui induit une pression de sélection et favorise la résistance. C'est pourquoi les indications et le choix des antibiotiques doivent être pesés avec soin. La période de l'utilisation systématique (automatique) des antibiotiques est révolue. •

P.-L. Woerther déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts. A. Andremont déclare avoir des liens durables avec l'entreprise DaVolterra (concours scientifique dans le cadre de la loi sur l'innovation et la recherche), et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacement pour congrès par cette entreprise, participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles (formation et travaux scientifiques) pour l'entreprise Sanofi-Aventis.

SUMMARY How to explain the antibiotic resistance?

Antibiotic resistance has become a global health concern in community as well as in hospitals. The current situation leads in some cases to real therapeutic dead ends. The aim of this synthesis is to explain the reasons which allowed, after only a few decades of antibiotic use, emergence and dissemination of bacteria hard, or even impossible to treat.

RÉSUMÉ Comment expliquer la résistance aux antibiotiques ?

La résistance aux antibiotiques est devenue un problème mondial de santé publique dans la communauté comme à l'hôpital. Actuellement, cette situation conduit dans certains cas à de véritables impasses thérapeutiques. Cette synthèse a pour but d'exposer les raisons qui ont abouti, en seulement quelques décennies d'utilisation des antibiotiques, à l'émergence et à la dissémination de bactéries devenues difficiles, voire impossibles à traiter.

RÉFÉRENCES

- Ohlsen K. Novel antibiotics for the treatment of *Staphylococcus aureus*. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009;2:661-72.
- Sommer MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 2009;325:1128-31.
- D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011;477:457-61.
- Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74:417-33.
- Goossens H, Ferrech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
- Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006;42:778-84.
- Smet A, Martel A, Persoons D, et al. Diversity of extended-spectrum beta-lactamases and class C beta-lactamases among cloacal *Escherichia coli* isolates in Belgian broiler farms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1238-43.
- Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andremont A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg Infect Dis* 2005;11:711-4.
- Overdevest I, Willemsen I, Rijsburger M, et al. Extended-spectrum beta-lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1216-22.
- Sun Y, Zeng Z, Chen S, et al. High prevalence of bla(CTX-M) extended-spectrum beta-lactamase genes in *Escherichia coli* isolates from pets and emergence of CTX-M-64 in China. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1475-81.
- Guenther S, Ewers C, Wieler LH. Extended-spectrum beta-lactamases producing *E. coli* in wildlife, yet another form of environmental pollution? *Front Microbiol* 2011;2:246.
- Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, Paterson DL. Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:49-56.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12.
- Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
- Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1791-8.